

**Tabla 51: Resultados de estabilidad para el lote de estabilidad V211HLS005E003 de 2003, almacenado a -15° C (sin escarcha) - Titulación de infectividad de varicela**

| Ensayo (Especificación)   | Resultado después del almacenamiento en las condiciones indicadas (h) <sup>a</sup> |   |   |  |  |  |
|---|--|---|---|--|--|--|
|   | Ensayo grupal después de 12 meses de almacenamiento a -15° C (sin escarcha)        |   |   |  |  |  |
| Titulación de infectividad de varicela<br>(≥40,000 UFP/mL) <sup>b</sup>     | 12 meses a -70° C <sup>a</sup>   | 3 meses a -15° C (sin escarcha)<br>9 meses a -70° C   | 6 meses a -15° C (sin escarcha)<br>6 meses a -70° C | 12 meses a -15° C (sin escarcha)<br>0 meses a -70° C |  |  |
|   | 90,800   | 82,300  | 89,100  | 79,200   |  |  |
| Ensayo grupal después de 18 meses de almacenamiento a -15° C (sin escarcha) |  |   |   |  |  |  |
| Titulación de la infectividad de varicela<br>(≥40,000 UFP/mL)               | 18 meses a -70° C <sup>a</sup>   | 12 meses a -15° C (sin escarcha)<br>6 meses a -70° C  |   | 18 meses a -15° C (sin escarcha)<br>0 meses a -70° C |  |  |
|   | TBT <sup>c</sup>   | TBT   |   | TBT  |  |  |
| Ensayo grupal después de 30 meses de almacenamiento a -15° C (sin escarcha) |  |   |   |  |  |  |
| Titulación de infectividad de varicela<br>(≥40,000 UFP/mL)                  | 30 meses a -70° C <sup>a</sup>   | 18 meses a -15° C (sin escarcha)<br>12 meses a -70° C |   | 30 meses a -15° C (sin escarcha)<br>0 meses a -70° C |  |  |
|   | TBT  | TBT   |   | TBT  |  |  |

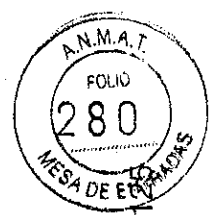
<sup>a</sup> Los resultados de la titulación de infectividad para varicela son promedios geométricos de ocho o más réplicas, excepto cuando se indica otra cosa. Cada réplica se calibra respecto al lote de estándar de referencia 0500897.

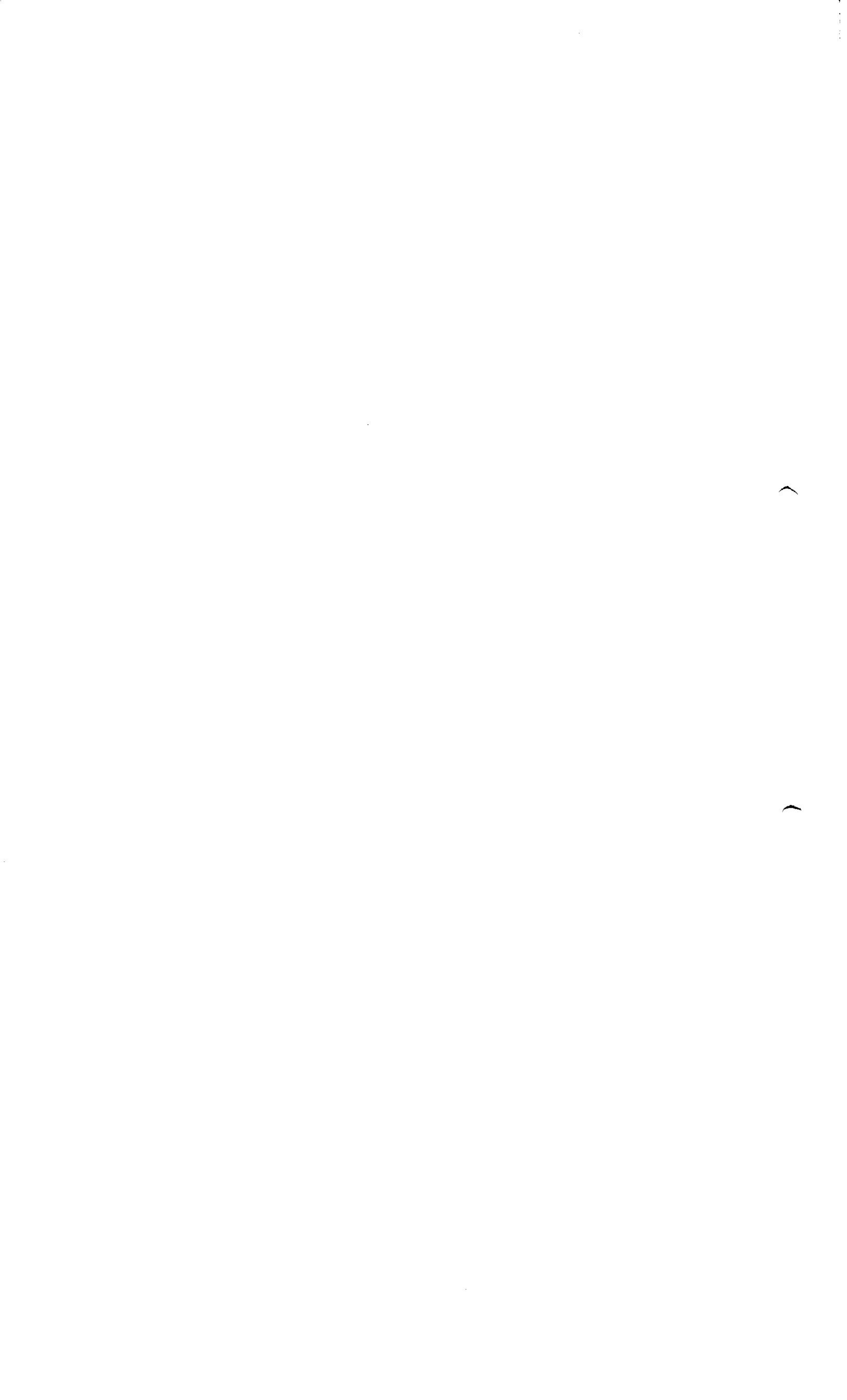
<sup>b</sup> Esta especificación es aplicable al estudio en cuestión y no refleja la especificación de potencia requerida para el producto comercial. La especificación ha variado durante el curso de desarrollo del producto y se refleja en los protocolos de estabilidad individuales. UFP es la abreviatura de "unidades formadoras de placas".

<sup>c</sup> TBT: A primer...

Fam. MARIA CECILIA CAMPOS  
DIRECTORA TÉCNICA  
MATRÍCULA NACIONAL 1234

MERCK SHARP & DOHME ARGENTINA INC.  
DR. SANTIAGO RODRIGUE  
DIRECTOR APODERADO PARA  
ASUNTOS MEDICOS Y REGULATORIOS  
MAT. NAC. 51.525





**Tabla 52: Resultados de estabilidad para el lote de desarrollo clínico BWO035000004 de 2003, almacenado a -15° C (sin escarcha)**

| Ensayo(Especificación)  | Resultados Post-llenado*(meses) |                 |         |         |         |                 |                  |     |     |     |
|---|---------------------------------|-----------------|---------|---------|---------|-----------------|------------------|-----|-----|-----|
|   | Resultado inicial               | 1               | 3       | 6       | 9       | 12              | 18               | 24  | 30  |     |
| Apariencia y Color (Pellet blanca, compacta y cristalina)   | Cumple                          | Cumple          | Cumple  | Cumple  | Cumple  | Cumple          | TBT <sup>b</sup> | TBT | TBT | TBT |
| Tiempo de Reconstitución <sup>c</sup> (≤ 120 s)   | 15 s                            | 7 s             | 10 s    | 10 s    | 15 s    | 10 s            | TBT              | TBT | TBT | TBT |
| Titulación de infectividad de varicela <sup>d</sup> (≥46,920 UFP/mL) <sup>e</sup>                                     | 115,000                         | 118,000         | 151,000 | 126,000 | 131,000 | 115,000         | TBT              | TBT | TBT | TBT |
| Humedad(≤ 2.0%)   | 0.9%                            | NT <sup>e</sup> | 1.1%    | 0.8%    | 0.8%    | 0.8%            | TBT              | TBT | TBT | TBT |
| pH(6.8-7.2)   | 7.0                             | NT              | NT      | 6.9     | NT      | 7.0             | TBT              | TBT | TBT | TBT |
| Esterilidad(sin crecimiento)  | Sin crecimiento                 | NT              | NT      | NT      | NT      | Sin crecimiento | NT               | NT  | NT  | TBT |
| Seguridad General – Ratón y cobayo<br>(Sin muerte, pérdida de peso o respuesta no específica o esperada del producto) | Cumple                          | NT              | NT      | NT      | NT      | Cumple          | NT               | NT  | NT  | NT  |
| Revisión del vial ("Integridad del sello")(Sin fugas)   | NT                              | NT              | NT      | NT      | NT      | Sin fugas       | NT               | NT  | NT  | TBT |

\*Los resultados de la titulación de infectividad para varicela son promedios geométricos de ocho o más réplicas, excepto cuando se indica otra cosa. Cada réplica se calibra respecto al Lote de estándar de referencia 0500997.

<sup>b</sup>TBT - A probarse

<sup>c</sup>El tiempo de reconstitución se determina utilizando el ensayo de restauración. Esta especificación es aplicable al estudio en cuestión y no refleja la especificación de potencia requerida para el producto comercial. La especificación ha variado durante el curso de desarrollo del producto y se refleja en los protocolos de estabilidad individualizados. UFP es la abreviatura de "unidades formadoras de placas". <sup>e</sup>NT : No probado

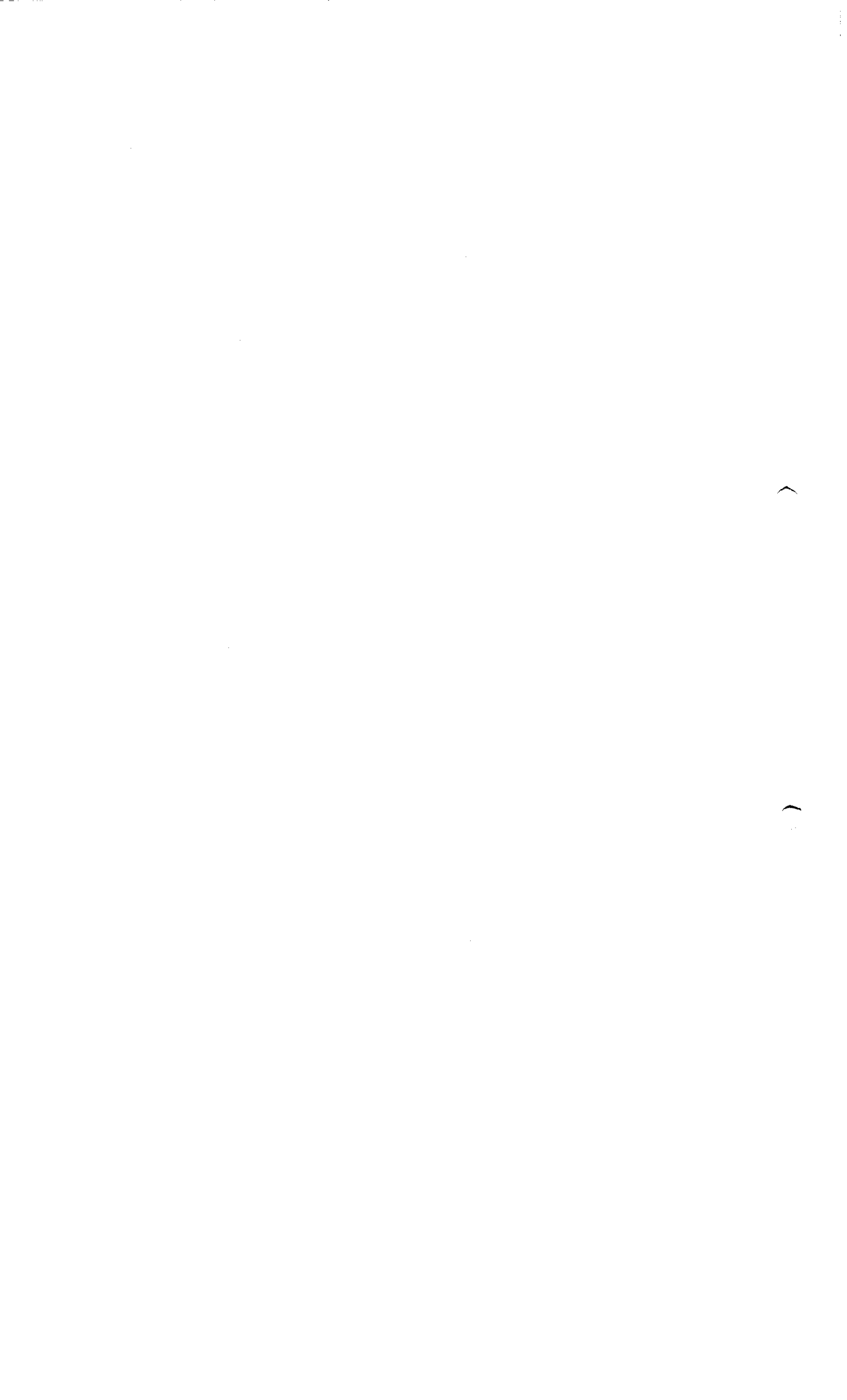
MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.

MERCK SHARP & DOHME ARGENTINA INC.

DR. SANTIAGO RODRIGUEZ  
DIRECTOR APODERADO PARA  
ASUNTOS MEDICOS Y REGULACIONES  
MAT. NAC. 51.525



Fa.M. MARIA CECILIA CAMPOS  
DIRECTORA TECNICA  
MATRICULA NACIONAL 12274



**Tabla 53: Resultados de estabilidad para el lote de desarrollo clínico BWO035000005 de 2003, almacenado a -15° C (sin escarcha)**

| Ensayo  | Resultados Post-llenado <sup>a</sup> (meses) |                 |        |        |        |                 |                  |     |     |  |
|---|--|-----------------|--------|--------|--------|-----------------|------------------|-----|-----|--|
|   | Resultado inicial                            | 1               | 3      | 6      | 9      | 12              | 18               | 24  | 30  |  |
| Aparentancia y Color (Pellet blanca, compacta y cristalina)   | Cumple                                       | Cumple          | Cumple | Cumple | Cumple | Cumple          | TBT <sup>b</sup> | TBT | TBT |  |
| Tiempo de Reconstitución <sup>c</sup> (≤ 120 s)   | 15 s   | 8 s             | 10 s   | 10 s   | 19 s   | 10 s            | TBT              | TBT | TBT |  |
| Titulación de infectividad de varicela (≥46,920 UFP/ml) <sup>d</sup>  | 87,500                                       | 108,000         | 98,600 | 99,500 | 91,700 | 98,900          | TBT              | TBT | TBT |  |
| Humedad (≤ 2.0%)  | 0.9%   | NT <sup>e</sup> | 1.1%   | 0.8%   | 0.7%   | 0.7%            | TBT              | TBT | TBT |  |
| pH (6.8-7.2)  | 7.0  | NT              | NT     | 6.9    | NT     | 7.0             | TBT              | TBT | TBT |  |
| Esterilidad<br>(sin crecimiento)  | Sin crecimiento                              | NT              | NT     | NT     | NT     | Sin crecimiento | NT               | NT  | TBT |  |
| Seguridad General – Ratón y cobayo<br>(Sin muerte, pérdida de peso o respuesta no específica o esperada del producto) | Cumple                                       | NT              | NT     | NT     | NT     | Cumple          | NT               | NT  | NT  |  |
| Revisión del vial ("Integridad del sello")<br>(Sin fugas)   | NT   | NT              | NT     | NT     | NT     | Sin fugas       | NT               | NT  | TBT |  |

<sup>a</sup> Los resultados de la titulación de infectividad para varicela son promedios geométricos de ocho o más réplicas, excepto cuando se indica otra cosa. Cada réplica se calibra respecto al Lote de estándar de referencia 0500997.

<sup>b</sup> TBT : A probarse

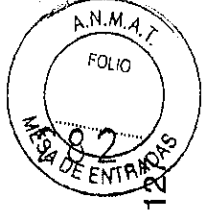
<sup>c</sup> El tiempo de reconstitución se determina utilizando el ensayo de restauración

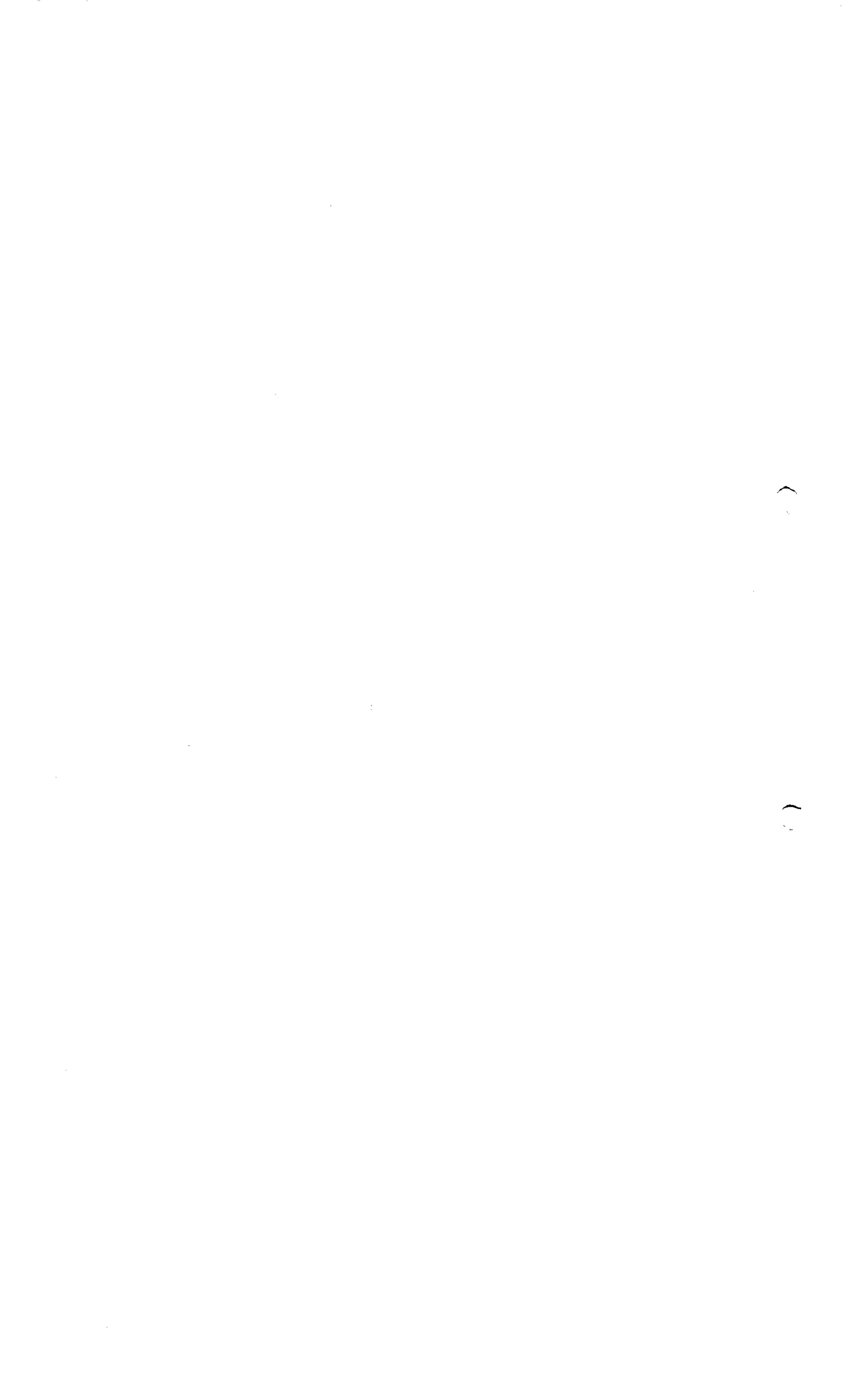
<sup>d</sup> Esta especificación es aplicable al estudio en cuestión y no refleja la especificación de potencia requerida para el producto comercial. La especificación ha variado durante el curso de desarrollo del producto y se refleja en los protocolos de estabilidad individuales. UFP es la abreviatura de "unidades formadoras de placas".

<sup>e</sup> NT : No probado

FAMILIA MARIA CECILIA CAMPOS  
DIRECTORA TECNICA  
MATRICULA NACIONAL 12374

MERCK SHARP & DOHME ARGENTINA INC.  
DR. SANTIAGO RODRIGUEZ  
DIRECTOR APODERADO PARA  
ASUNTOS MEDICOS Y REGULATORIOS  
MAT. NAC. 51.525





**Tabla 54: Resultados de estabilidad para el lote de desarrollo clínico 0500991 de 1999, almacenado a -15° C (sin escarcha)**

| Ensayo (Especificación)   | Resultados Post-llenado <sup>a</sup> (meses) |                 |        |        |        |        |                 |                 |                 |                 |                 |
|---|--|-----------------|--------|--------|--------|--------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|
|   | Inicial                                      | 1               | 3      | 4      | 6      | 9      | 12              | 18 <sup>b</sup> | 24 <sup>c</sup> | 30 <sup>d</sup> | 36              |
| Apariencia y Color (Pellet blanca, compacta y cristalina)   | Cumple                                       | Cumple          | Cumple | Cumple | Cumple | Cumple | Cumple          | Cumple          | Cumple          | Cumple          | Cumple          |
| Tiempo de Reconstitución <sup>e</sup> (≤ 120 s)   | 5 s  | 10 s            | 30 s   | 20 s   | 7 s    | 3 s    | 20 s            | 11 s            | 10 s            | 15 s            | 10 s            |
| Titulación de infectividad de varicela <sup>f</sup><br>(≥2,700 UFP/mL)  | 51,100                                       | 62,900          | 62,900 | 66,600 | 65,400 | 30,300 | 25,200          | 46,600          | 41,800          | 39,000          | 32,200          |
| Humedad<br>(≤ 2.0%)   | 0.83%  | NT <sup>g</sup> | 0.82%  | NT     | 0.74%  | 0.89%  | 0.90%           | 0.91%           | 0.89%           | 0.91%           | 1.13%           |
| pH(6.8-7.2)   | 7.1  | NT              | NT     | NT     | 6.9    | NT     | 6.9             | 6.9             | 6.9             | 6.9             | 6.9             |
| Esterilidad (sin crecimiento)   | Sin crecimiento                              | NT              | NT     | NT     | NT     | NT     | Sin crecimiento | NT              | Sin crecimiento | NT              | Sin crecimiento |
| Seguridad General - Ratón y cobayo<br>(Sin muerte, pérdida de peso o respuesta no específica o esperada para el producto) | Cumple                                       | NT              | NT     | NT     | NT     | NT     | NT              | NT              | NT              | NT              | Cumple          |
| Revisión del vial ("integridad del sello") (Sin fugas)  | NT   | NT              | NT     | NT     | NT     | NT     | NT              | NT              | NT              | NT              | Sin fugas       |

<sup>a</sup> Los resultados de la titulación de infectividad para varicela son promedios geométricos de ocho o más réplicas, excepto cuando se indica otra cosa. Cada réplica se calibra respecto al Lote de estándar de referencia 0610246.

<sup>b</sup> El punto temporal se sometió anticipadamente, a los 17.3 meses, para apresurar las fechas clínicas.

<sup>c</sup> El punto temporal se sometió anticipadamente, a los 23 meses, para apresurar las fechas clínicas.

<sup>d</sup> El punto temporal se sometió anticipadamente, a los 29 meses, para apresurar las fechas clínicas.

<sup>e</sup> El tiempo de reconstitución se determina utilizando el ensayo de restauración.

<sup>f</sup> Esta especificación es aplicable al estudio en cuestión y no refleja la especificación de potencia requerida para el producto comercial. La especificación ha variado durante el curso de desarrollo del producto y se refleja en los protocolos de estabilidad individuales. UFP es la abreviatura de "unidades formadoras de placas".

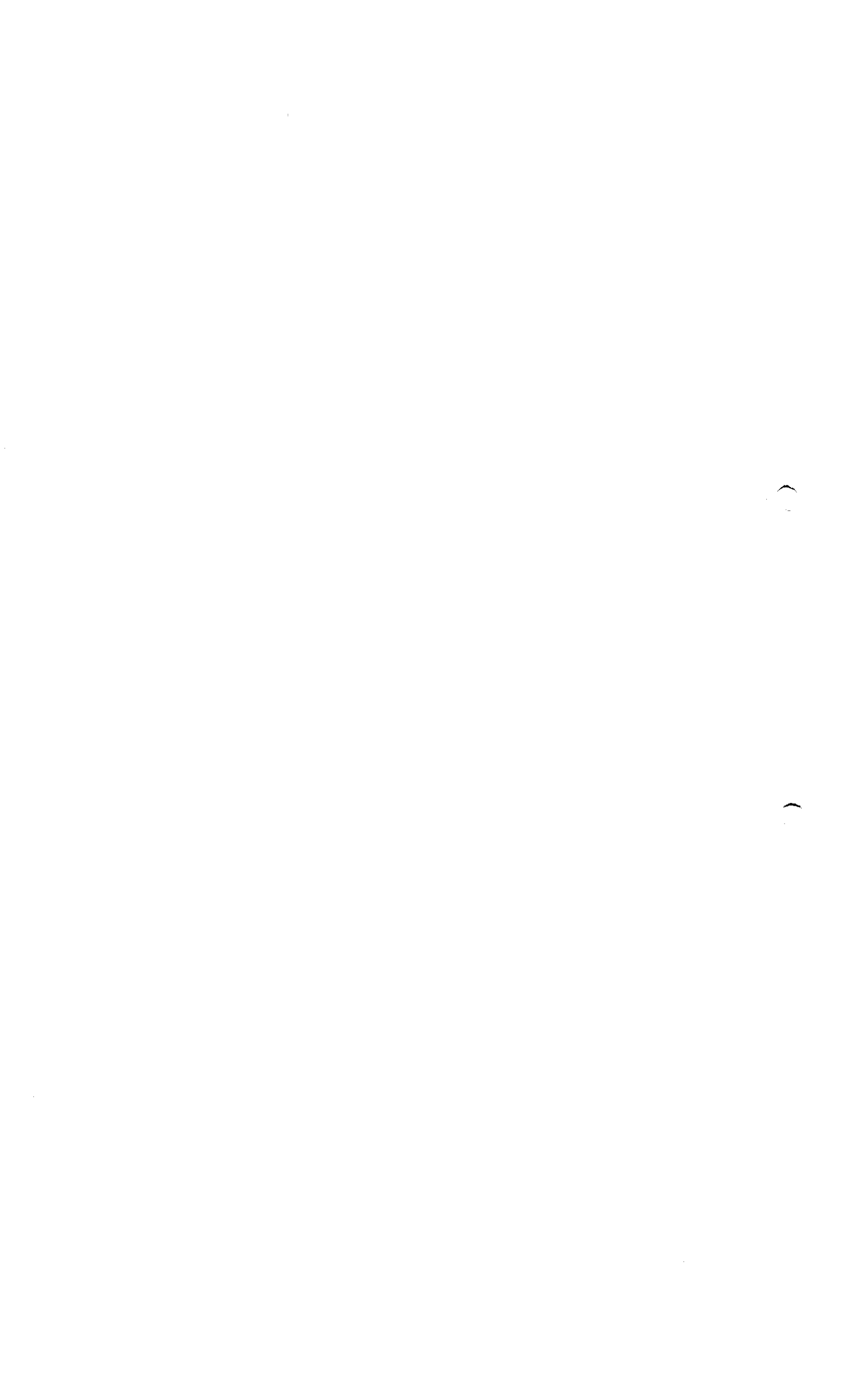
<sup>g</sup> NT - No probado.

MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.

MERCK SHARP & DOHME ARGENTINA INC.

DR. SANTIAGO RODRIGUEZ  
DIRECTOR APODERADO PARA  
ASUNTOS MEDICOS Y REGULATORIOS  
MAT. NAC. 51.525

FAMT. MARIA DECILIA CAMPOS  
DIRECTORA TECNICA  
MATRICULA NACIONAL 1237



**Tabla 55: Resultados de estabilidad para el lote de validación de proceso 0500873 de 1998, almacenado a -15° C (sin escarcha)**

| Ensayo (Especificación)  | Resultados Post-llenado* (meses) |                 |        |        |        |                            |        |                 |        |  |
|--|----------------------------------|-----------------|--------|--------|--------|----------------------------|--------|-----------------|--------|--|
|  | Resultado inicial                | 3               | 6      | 9      | 12     | 15                         | 18     | 24              | 30     |  |
| <b>Apariencia y Color</b><br>(Píxel blanca, compacta y cristalina)   | Cumple                           | Cumple          | Cumple | Cumple | Cumple | Cumple                     | Cumple | Cumple          | Cumple |  |
| <b>Tiempo de Reconstitución<sup>b</sup></b><br>(≤ 120 s)   | 30 s                             | NT <sup>c</sup> | 10 s   | NT     | 30 s   | NT                         | NT     | 3 s             | NT     |  |
| <b>Titulación de infectividad de varicela<sup>a</sup></b><br>(sin límite especificado; UFP/mL) <sup>d</sup>                      | 132,000                          | 81,600          | 96,600 | 78,900 | 93,900 | Sin resultado <sup>e</sup> | 92,400 | 95,000          | 56,100 |  |
| <b>Humedad (≤ 2.0%, 2.00%)<sup>f</sup></b>   | 1.2%                             | 0.8%            | 1.1%   | 1.3%   | 1.2%   | 1.3%                       | 1.2%   | 1.1%            | 1.4%   |  |
| <b>pH (6.8-7.2)</b>  | 7.0                              | Sin resultados  | 0.77%  | 0.88%  | 0.77%  | 0.87%                      | 0.75%  | 0.82%           | 0.79%  |  |
| <b>Esterilidad</b><br>(sin crecimiento)  | Sin crecimiento                  | NT              | 6.9    | NT     | 7.0    | NT                         | 7.0    | 6.9             | 7.0    |  |
| <b>Seguridad General – Ratón y cobayo</b><br>(Sin muerte, pérdida de peso o respuesta no específica o esperada para el producto) | Cumple                           | NT              | NT     | NT     | NT     | NT                         | NT     | Sin crecimiento | NT     |  |
| <b>Revisión del vial ("Integridad del sello")</b><br>(Sin fugas)   | Sin fugas                        | NT              | NT     | NT     | NT     | NT                         | NT     | Cumple          | NT     |  |

<sup>a</sup> Los resultados de la titulación de infectividad para varicela son promedios geométricos de ocho o más réplicas, excepto cuando se indica otra cosa. Cada réplica se calibra respecto al Lote de estándar de referencia 0610246.

<sup>b</sup> El tiempo de reconstitución se determina utilizando el ensayo de restauración

<sup>c</sup> NT: No probado  
<sup>d</sup> Esta especificación es aplicable al estudio en cuestión y no refleja la especificación de potencia requerida para el producto comercial. La especificación ha variado durante el curso de desarrollo del producto y se refleja en los protocolos de estabilidad individuales. UFP es la abreviatura de "unidades formadoras de placas".

<sup>e</sup> Sin resultados; se obtuvieron menos de cuatro réplicas válidas.

<sup>f</sup> La ensayo de humedad se llevó a cabo utilizando dos diferentes tituladores coulométricos, ambos se listan bajo el mismo procedimiento de control (CP3110.695). Ambos resultados se enlistan para cada punto temporal.

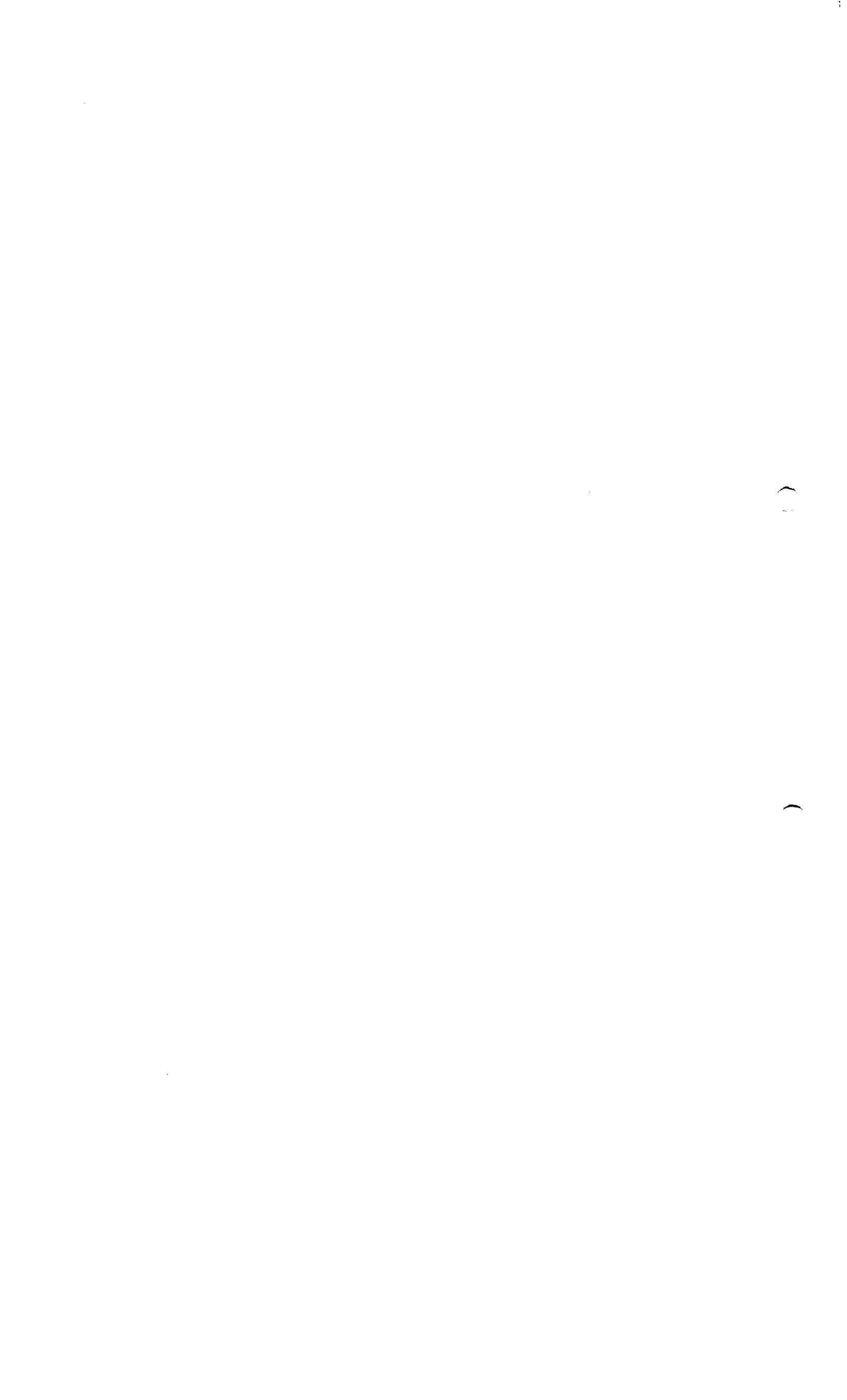
<sup>g</sup> Sin resultado. No se hizo la ensayo debido a un error en el manejo de la muestra

MERCK SHARP & DOHME ARG INC

MARIA CECILIA CAMPOS  
DIRECTORA TÉCNICA  
MATRICULA NACIONAL 1234

MERCK SHARP & DOHME ARGENTINA INC.  
DR. SANTIAGO RODRIGUEZ  
DIRECTOR APODERADO PARA  
ASUNTOS MEDICOS Y REGULATORIOS  
MAT. NAC. 51.525

A.N.M.A.T.  
284  
MESA DE ENTRADAS  
2 89  
124



**Tabla 56: Resultados de estabilidad para el lote de validación de proceso 0500874 de 1998, almacenado a -15° C (sin escarcha)**

| Ensayo (Especificación)  | Resultados Post-llenado* (meses) |                 |                             |               |               |                            |               |                 |               |  |
|--|----------------------------------|-----------------|-----------------------------|---------------|---------------|----------------------------|---------------|-----------------|---------------|--|
|  | Resultado Inicial                | 3               | 6                           | 9             | 12            | 15                         | 18            | 24              | 30            |  |
| <b>Apariencia y Color</b><br>(Pellet blanca, compacta y cristalina)  | Cumple                           | Cumple          | Cumple                      | Cumple        | Cumple        | Cumple                     | Cumple        | Cumple          | Cumple        |  |
| <b>Tiempo de Reconstitución<sup>b</sup></b><br>(≤ 120 s)   | 30 s                             | NT <sup>c</sup> | 15 s                        | NT            | 15 s          | NT                         | NT            | 24 s            | NT            |  |
| <b>Titulación de infectividad de varicela<sup>a</sup></b><br>(sin límite especificado; UFP/ml y)                                 | 125,000                          | 71,600          | 80,100                      | 89,200        | 84,800        | Sin resultado <sup>d</sup> | 78,400        | 51,800          | 48,000        |  |
| <b>Humedad</b><br>(≤ 2.0%, 2.00% y)  | 0.9%<br>0.72% <sup>e</sup>       | 1.4%<br>0.77%   | 0.9%<br>0.85%               | 1.4%<br>0.78% | 1.0%<br>0.77% | 1.1%<br>0.77%              | 1.0%<br>0.72% | 1.2%<br>0.72%   | 1.1%<br>0.61% |  |
| <b>pH (6.8-7.2)</b>  | 7.0                              | NT              | Sin resultados <sup>f</sup> | NT            | 6.9           | NT                         | 6.9           | 7.0             | 6.9           |  |
| <b>Esterilidad (sin crecimiento)</b>   | Sin crecimiento                  | NT              | NT                          | NT            | NT            | NT                         | NT            | Sin crecimiento | NT            |  |
| <b>Seguridad General – Ratón y cobayo</b><br>(Sin muerte, pérdida de peso o respuesta no específica o esperada para el producto) | Cumple                           | NT              | NT                          | NT            | NT            | NT                         | NT            | Cumple          | NT            |  |
| <b>Revisión del vial ("Integridad del sello")</b><br>(Sin fugas)   | Sin fugas                        | NT              | NT                          | NT            | Sin fugas     | NT                         | NT            | Sin fugas       | NT            |  |

<sup>a</sup> Los resultados de la titulación de infectividad para varicela son promedios geométricos de ocho o más réplicas, excepto cuando se indica otra cosa. Cada réplica se calibra respecto al Lote de estándar de referencia 0610246.

<sup>b</sup> El tiempo de reconstitución se determina utilizando el ensayo de restauración

<sup>c</sup> NT: No probado

<sup>d</sup> Esta especificación es aplicable al estudio en cuestión y no refleja la especificación de potencia requerida para el producto comercial. La especificación ha variado durante el curso de desarrollo del producto y se refleja en los protocolos de estabilidad individuales. UFP es la abreviatura de "unidades formadoras de placas".

<sup>e</sup> Sin resultado, se obtuvieron menos de cuatro réplicas válidas.

<sup>f</sup> La ensayo de humedad se llevó a cabo utilizando dos diferentes tituladores coulométricos, ambos se listan bajo el mismo procedimiento de control (CP 9110.695). Ambos resultados se listan para cada punto temporal.

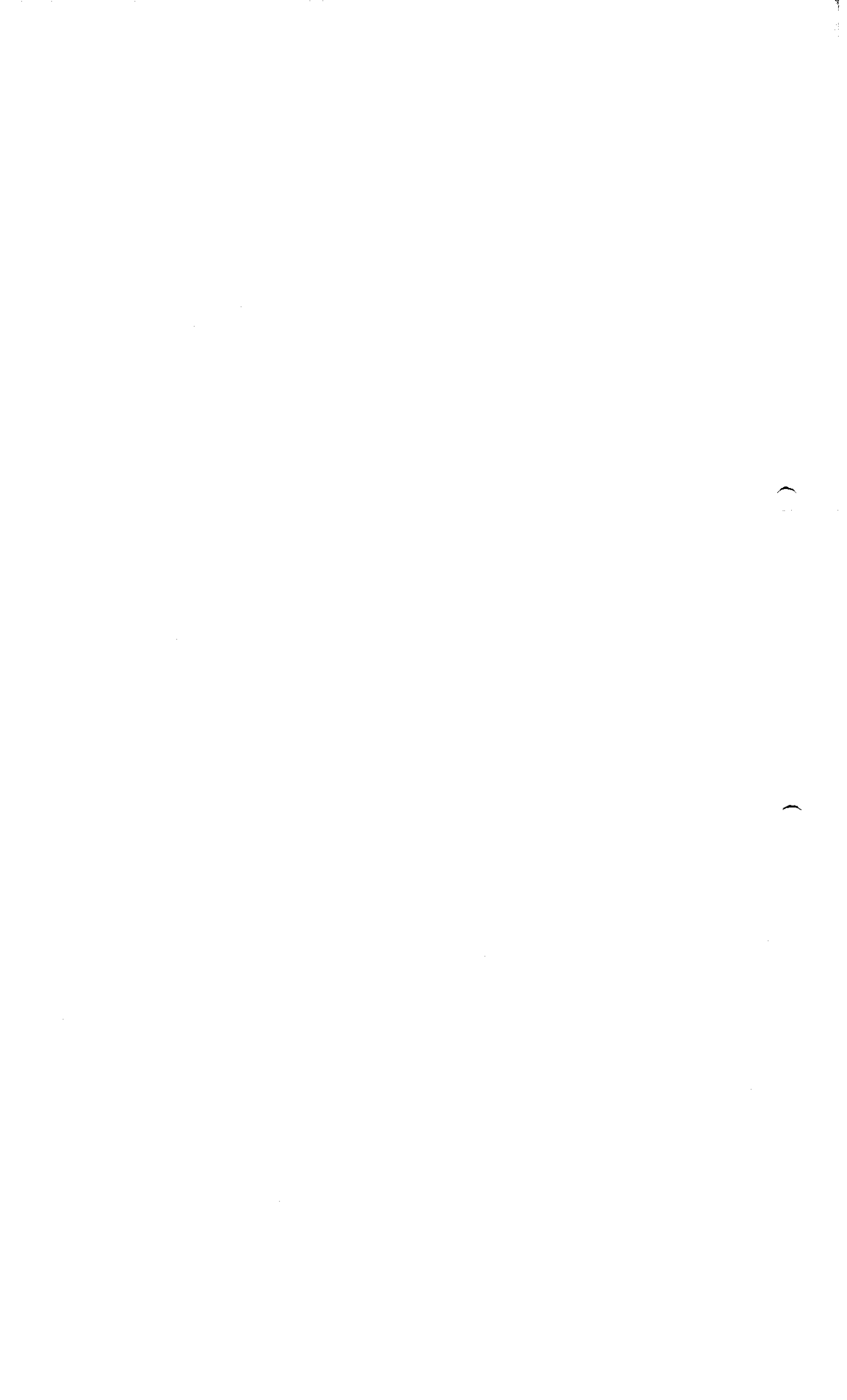
<sup>g</sup> Sin resultado. No se hizo el ensayo debido a un error en el manejo de la muestra

Fam. MARIA CECILIA CAMPOS  
DIRECTORA TÉCNICA  
MATRÍCULA NACIONAL 12374

MERCK SHARP & DOHME ARGENTINA INC.

DR. SANTIAGO RODRIGUEZ  
DIRECTOR APODERADO PARA  
ASUNTOS MEDICOS Y REGULATORIOS  
MAT. NAC. 51.525





**Tabla 57: Resultados de estabilidad para el lote de validación de proceso 0500875 de 1998, almacenado a -15° C (sin escarcha)**

| Ensayo (Especificación)   | Resultados Post-llenado* (meses) |                 |               |               |               |                            |               |                 |               |  |
|---|----------------------------------|-----------------|---------------|---------------|---------------|----------------------------|---------------|-----------------|---------------|--|
|   | Resultado inicial                | 3               | 6             | 9             | 12            | 15                         | 18            | 24              | 30            |  |
| <b>Apariencia y Color</b><br>(Pellet blanca, compacta y cristalina)   | Cumple                           | Cumple          | Cumple        | Cumple        | Cumple        | Cumple                     | Cumple        | Cumple          | Cumple        |  |
| <b>Tiempo de Reconstitución<sup>b</sup> (≤ 120 s)</b>   | 30 s                             | NT <sup>c</sup> | 10 s          | NT            | 35 s          | NT                         | 13 s          | NT              | NT            |  |
| <b>Titulación de infectividad de varicela<sup>d</sup></b><br>(sin límite especificado; UFP/ml) <sup>e</sup>                       | 163,000                          | 76,000          | 65,200        | 74,300        | 88,900        | Sin resultado <sup>d</sup> | 84,900        | 94,800          | 59,400        |  |
| <b>Humedad</b><br>(≤ 2.0%; 2.00% y)   | 1.0%<br>0.70%                    | 1.0%<br>0.73%   | 1.2%<br>0.74% | 1.4%<br>0.84% | 1.0%<br>0.71% | 1.0%<br>0.83%              | 1.1%<br>0.81% | 1.2%<br>0.81%   | 1.4%<br>0.72% |  |
| <b>pH(6.8-7.2)</b>  | 7.0                              | NT              | 6.9           | NT            | 6.9           | NT                         | 6.9           | 6.9             | 6.9           |  |
| <b>Esterilidad (sin crecimiento)</b>  | Sin crecimiento                  | NT              | NT            | NT            | NT            | NT                         | NT            | Sin crecimiento | NT            |  |
| <b>Seguridad General – Ratón y cobayo</b><br>(Sin muerte, pérdida de peso o respuesta no específica o esperanza para el producto) | Cumple                           | NT              | NT            | NT            | NT            | NT                         | NT            | Cumple          | NT            |  |
| <b>Revisión del vial ("Integridad del sello")</b><br>(Sin fugas)  | Sin fugas                        | NT              | NT            | NT            | Sin fugas     | NT                         | NT            | Sin fugas       | NT            |  |

\* Los resultados de la titulación de infectividad para varicela son promedios geométricos de ocho o más réplicas, excepto cuando se indica otra cosa. Cada réplica se calibra respecto al Lote de estándar de referencia 0610246.

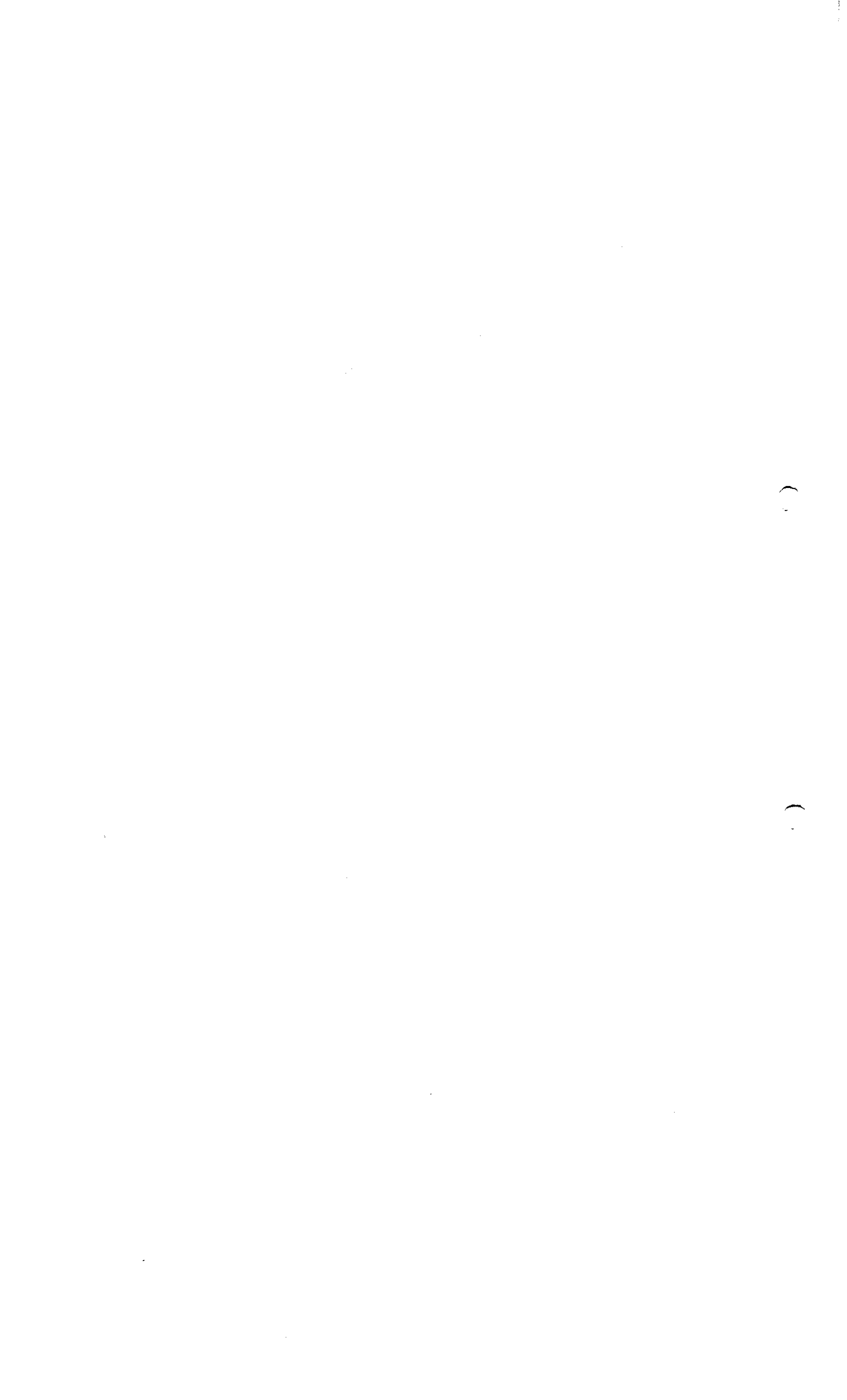
<sup>b</sup> El tiempo de reconstitución se determina utilizando el ensayo de restauración. <sup>c</sup> NT : No probado

<sup>d</sup> Esta especificación es aplicable al estudio en cuestión y no refleja la especificación de potencia requerida para el producto comercial. La especificación ha variado durante el curso de desarrollo del producto y se refleja en los protocolos de estabilidad individuales. UFF es la abreviatura de "Unidades formadoras de placas".

<sup>e</sup> La ensayo de humedad se aplicó a cada uno de los lotes de unidades formadoras de placas. Ambos se listan bajo el mismo procedimiento de control (CP 0110.695). Ambos resultados se listan para cada punto temporal.

MERCK SHARP & DOHME ARGENTINA INC.  
 DR. SANTIAGO RODRIGUEZ  
 DIRECTOR APODERADO PARA  
 ASUNTOS MEDICOS Y REGULATORIOS  
 MAT. NAC. 51.516

FAMILIA MARIA CECILIA CAMPOS  
 DIRECTORA TECNICA  
 MATRICULA NACIONAL 1234







**Tabla 59: Resultados de estabilidad para el lote de validación de proceso 0500874 de 1998, almacenado a -15° C (sin escarcha) después de 24 meses de almacenamiento de -15 a -25° C**

| Ensayo (Especificación)   | Resultados a -15° C (sin escarcha) <sup>b</sup> (meses) |                     |        |        |                     |                     |        |                     |        |                              |
|---|---|---------------------|--------|--------|---------------------|---------------------|--------|---------------------|--------|------------------------------|
|   | Resultado inicial                                       | 3                   | 6      | 9      | 12                  | 15                  | 18     | 21                  |        |                              |
| Apariencia y Color (Pellet blanca, compacta y cristalina)   | Cumple  | Cumple              | Cumple | Cumple | Cumple              | Cumple              | Cumple | Cumple              | Cumple | Cumple                       |
| Tiempo de Reconstitución <sup>c</sup> (≤ 120 s)   | 7 s   | NT <sup>e</sup>     | 5 s    | NT     | 5 s                 | NT                  | NT     | NT                  | NT     | 10 s                         |
| Titulación de infectividad de varicela <sup>d</sup><br>(sin límite especificado; UFF/ml) <sup>f</sup>                     | Sin resultado <sup>g</sup>                              | 58,300 <sup>h</sup> | 56,900 | 57,500 | 55,700 <sup>i</sup> | 63,300 <sup>j</sup> | 43,900 | 42,500 <sup>k</sup> |        |                              |
| Humedad (≤ 2.0%, 2.00%) <sup>l</sup>  | 1.3%  | 0.9%                | 1.0%   | 1.4%   | 0.9%                | 0.9%                | 1.0%   | 1.0%                | 1.0%   | 1.0%                         |
|   | 0.80% <sup>m</sup>                                      | 0.67%               | 0.84%  | 0.72%  | 0.67%               | 0.89%               | 0.61%  | 0.54%               | 0.54%  | 0.54%                        |
| pH (6.8-7.2)  | 7.0   | NT                  | 6.9    | NT     | 7.0                 | NT                  | 7.0    | 7.0                 | 6.9    | 6.9                          |
| Esterilidad (sin crecimiento)   | NT  | NT                  | NT     | NT     | NT                  | NT                  | NT     | NT                  | NT     | Sin crecimiento <sup>n</sup> |
| Seguridad General - Ratón y cobayo<br>(Sin muerte, pérdida de peso o respuesta no específica o esperada para el producto) | NT  | NT                  | NT     | NT     | NT                  | NT                  | NT     | NT                  | NT     | Cumple <sup>o</sup>          |
| Revisión del vial ("Integridad del sello") (Sin fugas)  | NT  | NT                  | NT     | NT     | Sin fugas           | NT                  | NT     | NT                  | NT     | Sin fugas                    |

<sup>a</sup> Los resultados de la titulación de infectividad para varicela son promedios geométricos de ocho o más réplicas, excepto cuando se indica otra cosa. Cada réplica se calibra respecto al Lote de estándar de referencia 0610246.

<sup>b</sup> El tiempo de reconstitución se determina utilizando el ensayo de restauración <sup>c</sup> NT: No probado

<sup>d</sup> Esta especificación es aplicable al estudio en cuestión y no refleja la especificación de potencia requerida para el producto comercial. La especificación ha variado durante el curso de desarrollo del producto y se refleja en los protocolos de estabilidad individuales. UFP es la abreviatura de "unidades formadoras de placas".

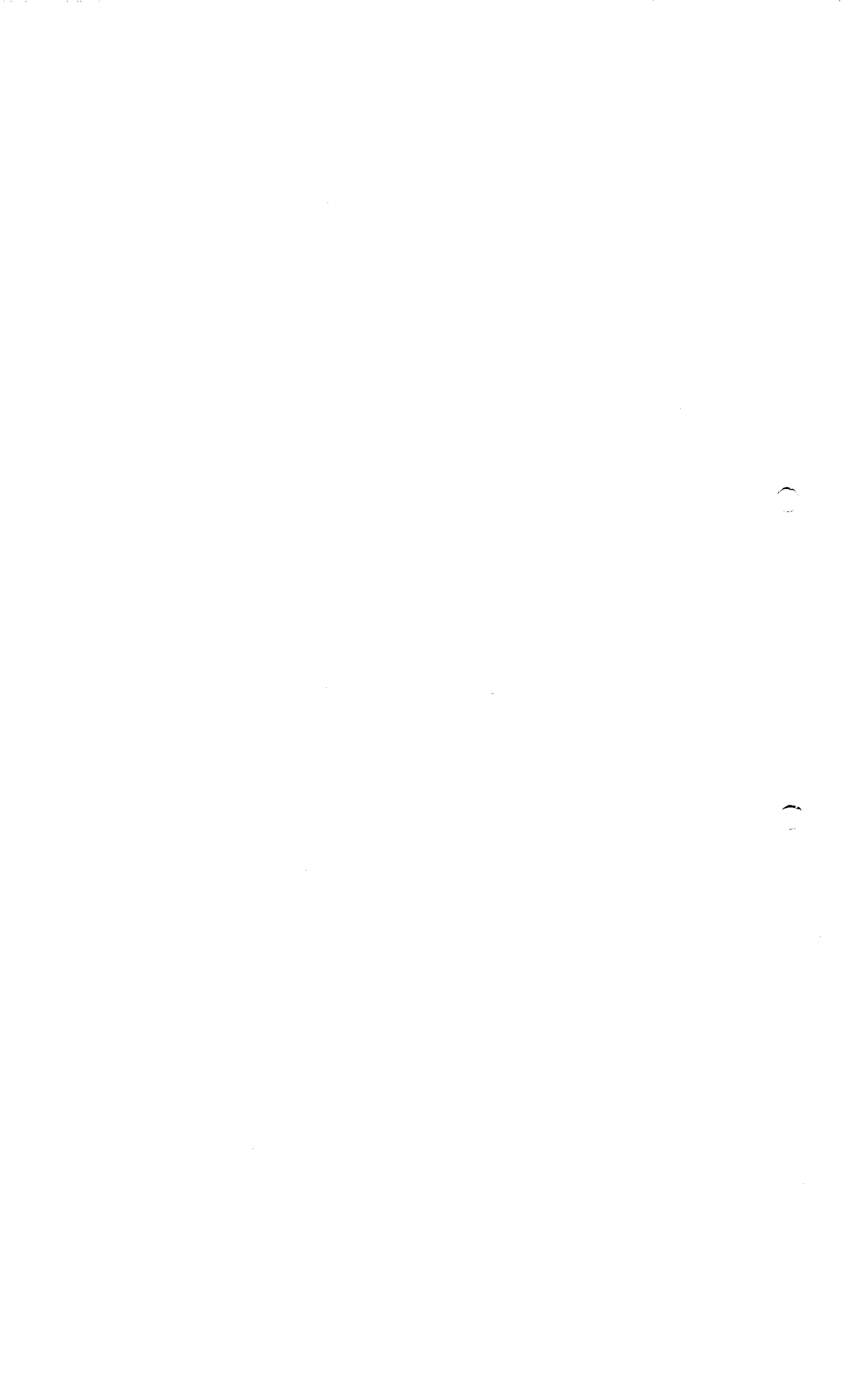
<sup>e</sup> Sin resultado; se obtuvieron menos de cuatro réplicas válidas. <sup>f</sup> El resultado es el promedio geométrico de seis réplicas válidas. <sup>g</sup> El resultado es el promedio geométrico de siete réplicas válidas. <sup>h</sup> El resultado es el promedio geométrico de cinco réplicas válidas.

<sup>i</sup> La ensayo de humedad se llevó a cabo utilizando dos diferentes titulaciones Coulométricas, ambos se listan bajo el mismo procedimiento de control (CP 9110.695). Ambos resultados se listan para cada punto temporal.

<sup>j</sup> La ensayo fue realizada después de un almacenamiento adicional de tres meses a 2-8° C.

MERCK SHARP & DOHME ARGENTINA INC.  
FRANCISCA MARIA CECILIA CAMPOS  
DIRECTORA TECNICA  
MATRICULA NACIONAL 12374

MERCK SHARP & DOHME ARGENTINA INC.  
DR. SANTIAGO RODRIGUEZ  
DIRECTOR APODERADO PARA  
ASUNTOS MEDICOS Y REGULATORIOS  
MAT. NAC. 51.525



**Tabla 60: Resultados de estabilidad para el lote de validación de proceso 0500875 de 1998, almacenado a -15° C (sin escarcha) después de 24 meses de almacenamiento de -15 a -25° C**

| Ensayo (Especificación)   | Resultados a -15° C (sin escarcha) <sup>a</sup> (meses) |                 |        |        |           |        |        |                              |        |        |
|---|---|-----------------|--------|--------|-----------|--------|--------|------------------------------|--------|--------|
|   | Resultado inicial                                       | 3               | 6      | 9      | 12        | 15     | 18     | 21                           |        |        |
| Apariencia y Color (Pellet blanca, compacta y cristalina)   | Cumple  | Cumple          | Cumple | Cumple | Cumple    | Cumple | Cumple | Cumple                       | Cumple | Cumple |
| Tiempo de Reconstitución <sup>b</sup> (≤ 120 s)   | 15 s  | NT <sup>c</sup> | 15 s   | NT     | 5 s       | NT     | NT     | NT                           | 10 s   | 10 s   |
| Titulación de infectividad de varicela <sup>d</sup><br>(sin límite especificado; UFP/ml) <sup>e</sup>                     | Sin resultado <sup>f</sup>                              | 54,700          | 61,900 | 51,800 | 56,800    | 57,400 | 48,400 | 37,000                       |        |        |
| Humedad (≤ 2.0%, 2.00%)   | 1.1%  | 0.9%            | 1.2%   | 1.8%   | 1.5%      | 1.1%   | 0.9%   | 1.3%                         |        |        |
|   | 0.72%   | 0.70%           | 0.85%  | 0.71%  | 0.59%     | 0.87%  | 0.72%  | 0.74%                        |        |        |
| pH (6.8-7.2)  | 6.9   | NT              | 6.9    | NT     | 6.9       | NT     | 6.9    | 6.9                          |        |        |
| Esterilidad (sin crecimiento)   | NT  | NT              | NT     | NT     | NT        | NT     | NT     | Sin crecimiento <sup>g</sup> |        |        |
| Seguridad General – Ratón y cobayo<br>(Sin muerte, pérdida de peso o respuesta no específica o esperada para el producto) | NT  | NE              | NT     | NT     | NT        | NT     | NT     | Cumplea                      |        |        |
| Revisión del vial ("Integridad del sello") (Sin fugas)  | NT  | NT              | NT     | NT     | Sin fugas | NT     | NT     | Sin fugas                    |        |        |

<sup>a</sup> Los resultados de la titulación de infectividad para varicela son promedios geométricos de ocho o más réplicas, excepto cuando se indica otra cosa. Cada réplica se cultiva respecto al Lote de estándar de referencia 0610246.

<sup>b</sup> El tiempo de reconstitución se determina utilizando el ensayo de restauración. <sup>c</sup> NT : No probado

<sup>d</sup> Esta especificación es aplicable al estudio en cuestión y no refleja la especificación de potencia requerida para el producto comercial. La especificación ha variado durante el curso de desarrollo del producto y se refleja en los protocolos de estabilidad individuales. UFP es la abreviatura de "unidades formadoras de placas".

<sup>e</sup> Sin resultado; se obtuvieron menos de cuatro réplicas válidas.

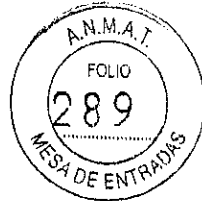
<sup>f</sup> La ensayo de humedad se llevó a cabo utilizando dos diferentes tituladores Coulométricos, ambos se listan bajo el mismo procedimiento de control (CP 9110.685). Ambos resultados se listan para cada punto temporal.

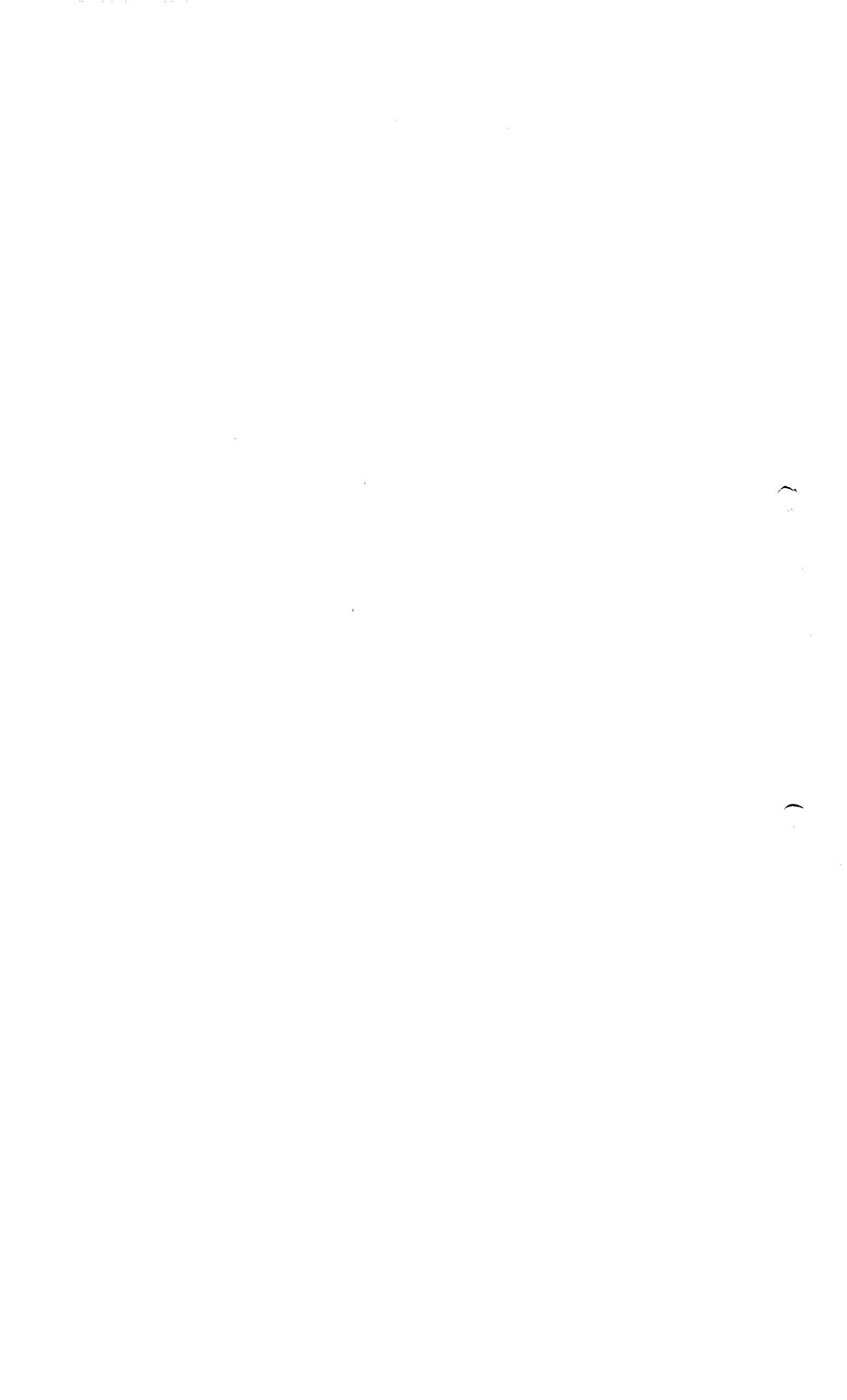
<sup>g</sup> La ensayo fue realizada después de un almacenamiento adicional de tres meses a 2-8°C.

MERCK SHARP & DOHME ARGENTINA INC.  
 FAMILIA MARIA CECILIA CAMPOS  
 DIRECTORA TÉCNICA  
 MATRÍCULA NACIONAL 12574

MERCK SHARP & DOHME ARGENTINA INC.

DR. SANTIAGO RODRIGUE  
 DIRECTOR APODERADO PARA  
 ASUNTOS MEDICOS Y REGULATORIOS  
 MAT. NAC. 11.525





**Tabla 61: Resultados de estabilidad para el lote de validación de proceso 0500875 de 1998, almacenado a -15° C (sin escarcha) después de 24 meses de almacenamiento de -15 a -25° C**

| Ensayo (Especificación)   | Resultados en los meses a -15° C (sin escarcha) <sup>a</sup> |                 |               |               |                            |                     |               |                 |               |               |        |        |
|---|--|-----------------|---------------|---------------|----------------------------|---------------------|---------------|-----------------|---------------|---------------|--------|--------|
|   | Inicial  | 3               | 6             | 9             | 12                         | 15                  | 18            | 21              | 24            | 27            |        |        |
| Apariencia y Color (Pellet blanca, compacta y cristalina)   | Cumple   | Cumple          | Cumple        | Cumple        | Cumple                     | Cumple              | Cumple        | Cumple          | Cumple        | Cumple        | Cumple | Cumple |
| Tiempo de Reconstitución <sup>b</sup> (≤ 120 s)   | 5 s  | NT <sup>c</sup> | 15 s          | NT            | 20 s                       | NT                  | NT            | 23 s            | NT            | NT            | NT     | NT     |
| Titulación de infectividad de varicela <sup>a</sup><br>(sin límite especificado; UFP/ml) <sup>d</sup>                     | 54,700   | 48,700          | 67,000        | 73,600        | Sin resultado <sup>e</sup> | 57,900 <sup>f</sup> | 67,400        | 53,200          | 35,600        | 36,400        |        |        |
| Humedad (≤ 2.0%, 2.00%) <sup>g</sup>  | Sin resultado <sup>h</sup><br>0.70% <sup>i</sup>             | 1.0%<br>0.85%   | 1.6%<br>0.80% | 1.0%<br>0.70% | 1.2%<br>0.75%              | 0.9%<br>0.73%       | 0.8%<br>0.66% | 1.1%<br>0.73%   | 1.0%<br>0.81% | 1.2%<br>0.66% |        |        |
| pH (6.8-7.2)  | 6.9  | NT              | 7.0           | NT            | 6.9                        | NT                  | 7.0           | 7.0             | 7.0           | 6.9           |        |        |
| Esterilidad (sin crecimiento)   | NT   | NT              | NT            | NT            | NT                         | NT                  | NT            | Sin crecimiento | NT            | NT            |        |        |
| Seguridad General – Ratón y cobayo<br>(Sin muerte, pérdida de peso o respuesta no específica o esperada para el producto) | NT   | NT              | NT            | NT            | NT                         | NT                  | NT            | Cumple          | NT            | NT            |        |        |
| Revisión del vial ("integridad del sello") (Sin fugas)  | NT   | NT              | NT            | NT            | Sin fugas                  | NT                  | NT            | Sin fugas       | NT            | NT            |        |        |

<sup>a</sup> Los resultados de la titulación de infectividad para varicela son promedios geométricos de ocho o más réplicas, excepto cuando se indica otra cosa. Cada réplica se calibra respecto al Lote de estándar de referencia 0610246. <sup>b</sup> El tiempo de reconstitución se determina utilizando el ensayo de restauración

<sup>c</sup> NT : No probado <sup>d</sup> Esta especificación es aplicable al estudio en cuestión y no refleja la especificación de potencia requerida para el producto comercial. La especificación ha variado durante el curso de desarrollo del producto y se refleja en los protocolos de estabilidad individuales. UFP es la abreviatura de "unidades formadoras de placas".

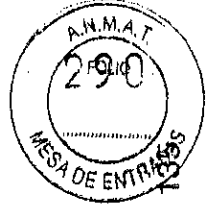
<sup>e</sup> Sin resultado; se obtuvieron menos de cuatro réplicas válidas.

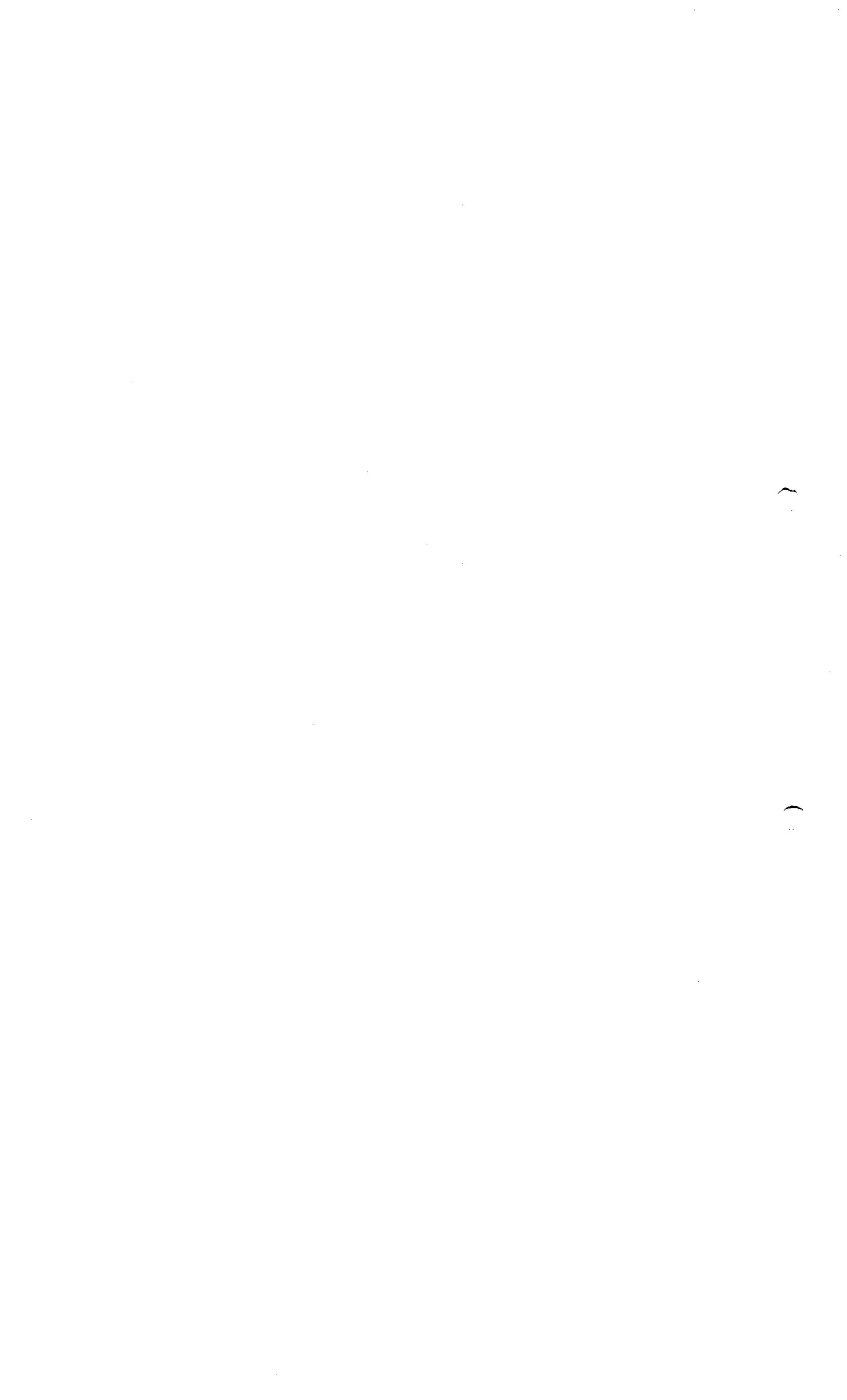
<sup>f</sup> La ensayo de humedad se llevó a cabo utilizando dos diferentes tituladores Coulombícos, ambos se listan bajo el mismo procedimiento de control (CP 9110.695). Ambos resultados se listan para cada punto temporal.

<sup>g</sup> La ensayo fue realizada después de un almacenamiento adicional de tres meses a 2-8°C.

MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.  
 FIRM. MARIA CECILIA CAMPOS  
 DIRECTORA TECNICA  
 MATRICULA NACIONAL 12374

MERCK SHARP & DOHME ARGENTINA INC.  
 DR. SANTIAGO RODRIGUEZ  
 DIRECTOR APODERADO PARA  
 ASUNTOS MEDICOS Y REGULATORIOS  
 MAT. NAC. 51 525





**Tabla 62: Resultados de estabilidad para el lote de validación de proceso 0500873 de 1998, almacenado a -15° C (sin escarcha) después de tres meses de almacenamiento a 2-8° C**

| Ensayo (Especificación)   | Resultados en los meses a -15° C (sin escarcha) <sup>a</sup> |                                     |                                     |               |                            |                                     |                     |                 |               |               |  |  |
|---|--|-------------------------------------|-------------------------------------|---------------|----------------------------|-------------------------------------|---------------------|-----------------|---------------|---------------|--|--|
|   | Inicial  | 3                                   | 6                                   | 9             | 12                         | 15                                  | 18                  | 21              | 24            | 27            |  |  |
| Apariencia y Color (Pellet blanca, compacta y cristalina)   | Cumple   | Cumple                              | Cumple                              | Cumple        | Cumple                     | NT <sup>b</sup>                     | Cumple              | Cumple          | Cumple        | Cumple        |  |  |
| Tiempo de Reconstitución (≤ 120 s)  | 5 s  | NT                                  | 5 s                                 | NT            | 20 s                       | NT                                  | NT                  | 5 s             | NT            | NT            |  |  |
| Titulación de infectividad de varicela <sup>c</sup><br>(sin límite especificado; UFP/mL) <sup>d</sup>                     | 54,300   | 65,900                              | 57,900                              | 58,900        | Sin resultado <sup>e</sup> | 72,200 <sup>f</sup>                 | 65,200 <sup>g</sup> | 62,900          | 49,400        | 44,300        |  |  |
| Humedad<br>(≤ 2.0%, 2.00% ) <sup>h</sup>  | Sin resultado <sup>i</sup><br>0.89% <sup>j</sup>             | Sin resultado <sup>k</sup><br>0.72% | Sin resultado <sup>l</sup><br>0.67% | 1.1%<br>0.89% | 1.2%<br>0.79%              | Sin resultado <sup>m</sup><br>0.77% | 1.0%<br>0.85%       | 1.2%<br>0.86%   | 1.4%<br>0.93% | 1.6%<br>0.92% |  |  |
| pH<br>(6.8-7.2)   | 7.0  | NT                                  | 6.9                                 | NT            | 6.9                        | NT                                  | 7.0                 | 6.9             | 7.0           | 6.9           |  |  |
| Esterilidad<br>(sin crecimiento)  | NT   | NT                                  | NT                                  | NT            | NT                         | NT                                  | NT                  | Sin crecimiento | NT            | NT            |  |  |
| Seguridad General - Ratón y cobayo<br>(Sin muerte, pérdida de peso o respuesta no específica o esperada para el producto) | NT   | NT                                  | NT                                  | NT            | NT                         | NT                                  | NT                  | Cumple          | NT            | NT            |  |  |
| Revisión del vial ("Integridad del sello")<br>(Sin fugas)   | NT   | NT                                  | NT                                  | NT            | Sin fugas                  | NT                                  | NT                  | Sin fugas       | NT            | NT            |  |  |

<sup>a</sup> Los resultados de la titulación de infectividad para varicela son promedios geométricos de ocho o más réplicas, excepto cuando se indica otra cosa. Cada réplica se calibra respecto al Lote de estándar de referencia 0610246.

<sup>b</sup> El tiempo de reconstitución se determina utilizando el ensayo de restauración. NT: No probado

<sup>c</sup> Esta especificación es aplicable al estudio en cuestión y no refleja la especificación de potencia requerida para el producto comercial. La especificación ha variado durante el curso de desarrollo del producto y se refleja en los protocolos de estabilidad individuales. UFP es la abreviatura de "unidades formadoras de placas". <sup>e</sup> Sin resultado; se obtuvieron menos de cuatro réplicas válidas. <sup>f</sup> El resultado es el promedio geométrico de seis réplicas válidas.

<sup>g</sup> La ensayo de humedad se llevó a cabo utilizando dos diferentes tipos de placas Coulométricas, ambos se listan bajo el mismo procedimiento de control (CP 9110.695). Ambos resultados se listan para cada punto temporal.

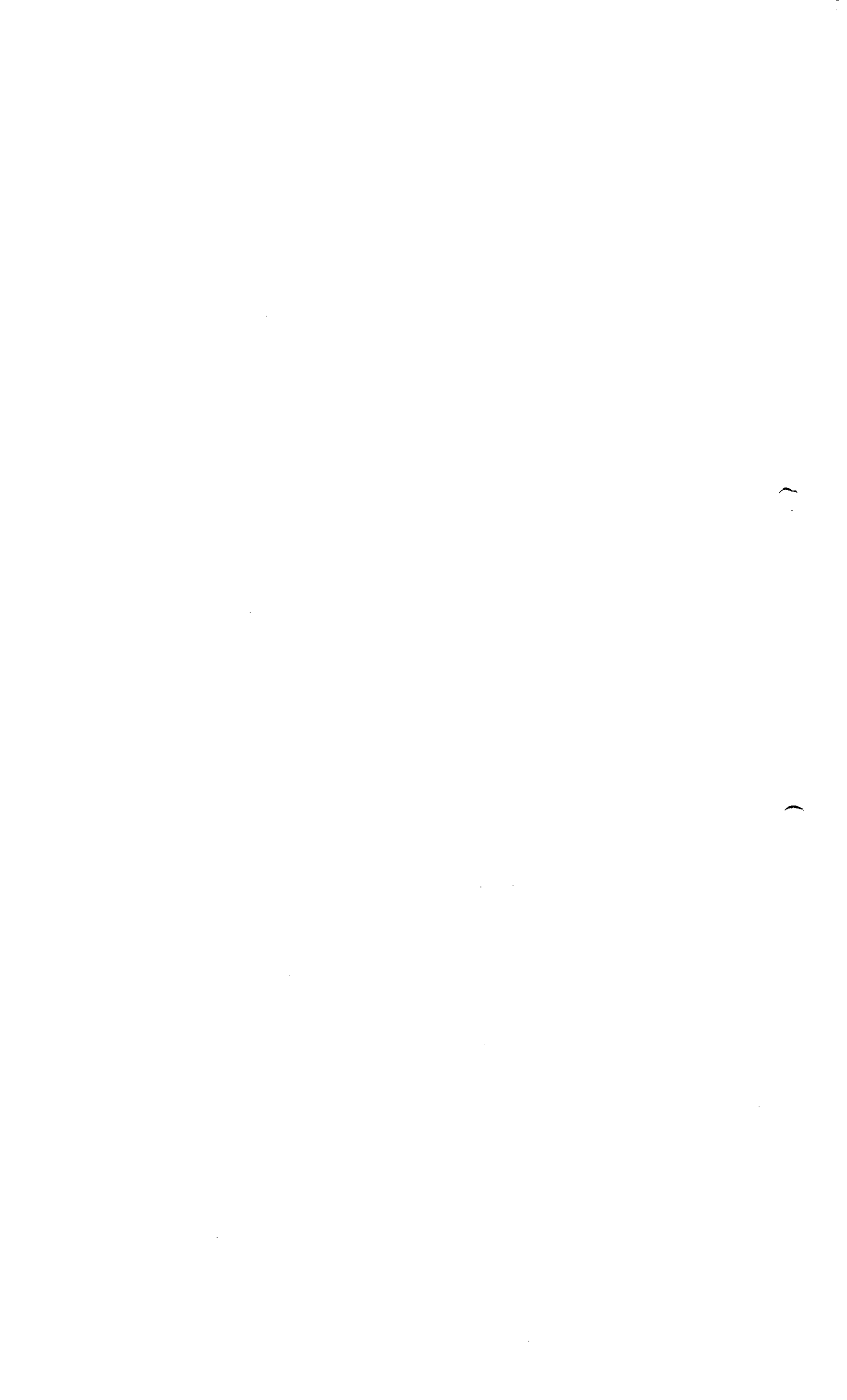
<sup>h</sup> La ensayo no se realizó debido a un error en el manejo de la muestra.

FARRA MARIA DECILIA CAMPOS  
DIRECTORA TÉCNICA  
MATRÍCULA NACIONAL 12374

MERCK SHARP & DOHME ARGENTINA INC.

Dr. SANTIAGO RODRIGUE  
DIRECTOR APODERADO PARA  
ASUNTOS MEDICOS Y REGULATORIOS  
MAT. NAC. 11525

291



**Tabla 63: Resultados de estabilidad para el lote de validación de proceso 0500874 de 1998, almacenado a -15° C (sin escarcha) después de tres meses de almacenamiento a 2-8° C**

| Ensayo (Especificación)   | Resultados en los meses a -15° C (sin escarcha) <sup>a</sup> |                 |                                     |               |                                |               |                     |                 |               |               |  |  |
|---|--|-----------------|-------------------------------------|---------------|--------------------------------|---------------|---------------------|-----------------|---------------|---------------|--|--|
|   | Inicial  | 3               | 6                                   | 9             | 12                             | 15            | 18                  | 21              | 24            | 27            |  |  |
| Apariencia y Color<br>(Pellet blanca, compacta y cristalina)  | Cumple   | Cumple          | Cumple                              | Cumple        | Cumple                         | Cumple        | Cumple              | Cumple          | Cumple        | Cumple        |  |  |
| Tiempo de Reconstitución <sup>b</sup> (≤ 120 s)   | 13 s   | NT <sup>c</sup> | 5 s                                 | NT            | 20 s                           | NT            | NT                  | 10 s            | NT            | NT            |  |  |
| Titulación de infectividad de varicela <sup>a</sup><br>(sin límite especificado; UFP/mL) <sup>d</sup>                     | 67,000   | 57,300          | 68,400                              | 66,300        | Sin<br>resultador <sup>e</sup> | 71,500        | 45,300 <sup>f</sup> | 57,100          | 51,900        | 47,000        |  |  |
| Humedad (≤ 2.0%, 2.00% <sup>g</sup> )   | Sin resultado <sup>h</sup><br>0.95% <sup>g,i</sup>           | 1.2%<br>0.77%   | Sin resultado <sup>h</sup><br>0.78% | 1.3%<br>0.88% | 1.1%<br>0.87%                  | 1.0%<br>0.78% | 1.1%<br>1.06%       | 1.2%<br>0.89%   | 1.1%<br>0.86% | 1.5%<br>0.67% |  |  |
| pH (6.8-7.2)  | 6.9  | NT              | 6.9                                 | NT            | 6.9                            | NT            | 7.0                 | 6.9             | 6.9           | 6.9           |  |  |
| Esterilidad (sin crecimiento)   | NT   | NT              | NT                                  | NT            | NT                             | NT            | NT                  | Sin crecimiento | NT            | NT            |  |  |
| Seguridad General - Ratón y cobayo<br>(Sin muerte, pérdida de peso o respuesta no específica o esperada para el producto) | NT   | NT              | NT                                  | NT            | NT                             | NT            | NT                  | Cumple          | NT            | NT            |  |  |
| Revisión del vial ("Integridad del sello") (Sin fugas)  | NT   | NT              | NT                                  | NT            | Sin fugas                      | NT            | NT                  | Sin fugas       | NT            | NT            |  |  |

<sup>a</sup> Los resultados de la titulación de infectividad para varicela son promedios geométricos de ocho o más réplicas, excepto cuando se indica otra cosa. Cada réplica se calibra respecto al Lote de estándar de referencia 0610246. <sup>b</sup> NT: No probado. <sup>c</sup> El tiempo de reconstitución se determina utilizando el ensayo de restauración

<sup>d</sup> Esta especificación es aplicable al estudio en cuestión y no refleja la especificación de potencia requerida para el producto comercial. La especificación ha variado durante el curso de desarrollo del producto y se refleja en los protocolos de estabilidad individuales. UFP es la abreviatura de "unidades formadoras de placas".

<sup>e</sup> Sin resultado; se obtuvieron menos de cuatro réplicas válidas. <sup>f</sup> El resultado es el promedio geométrico de siete réplicas válidas. <sup>g</sup> El resultado es el promedio geométrico de cinco réplicas válidas.

<sup>h</sup> La ensayo de humedad se llevó a cabo utilizando dos diferentes tituladores Coulométricos, ambos se listan bajo el mismo procedimiento de control (CP 9110.695). Ambos resultados se listan para cada punto temporal.

<sup>i</sup> La ensayo de estabilidad se realizó debido a un error en el manejo de la muestra.

FAMILIA MARIA CECILIA CAMPOS  
DIRECTORA TECNICA  
MATRICULA NACIONAL 12374

MERCK SHARP & DOHME ARGENTINA INC.  
DR. SANTIAGO RODRIGUEZ  
DIRECTOR APOYADO PARA  
ASUNTOS MEDICOS Y REGULATORIOS  
MAT. NAC. 11.538

AN.M.A.T.  
FOLIO  
292  
MESA DE ENTRADAS



**Tabla 64: Resultados de estabilidad para el lote de validación de proceso 0500875 de 1998, almacenado a -15° C (sin escaracha) después de tres meses de almacenamiento a 2-8° C**

| Ensayo (Especificación)   | Resultados en los meses a -15° C (sin escaracha) |                 |         |                    |        |                    |        |                 |                 |  |  |  |
|---|--|-----------------|---------|--------------------|--------|--------------------|--------|-----------------|-----------------|--|--|--|
|   | Resultado inicial                                | 1               | 3       | 6                  | 9      | 12                 | 18     | 24              | 36              |  |  |  |
| Apariencia y Color<br>(Pelfet blanca, compacta y cristalina)  | Cumple   | Cumple          | Cumple  | Cumple             | Cumple | Cumple             | Cumple | Cumple          | Cumple          |  |  |  |
| Tiempo de Reconstitución* (≤ 120 s)   | 10 s   | 15 s            | 15 s    | 5 s                | 10 s   | 10 s               | 30 s   | 25 s            | 10 s            |  |  |  |
| Titulación de infectividad de varicela* (≥ 2700 UFP/mL)   | 107,000  | 103,000         | 103,000 | 64,500             | 59,100 | 63,600             | 67,100 | 83,100          | 54,200          |  |  |  |
| Humedad (≤ 2.0%)  | 0.84%  | NT <sup>a</sup> | NT      | 0.96% <sup>a</sup> | NT     | 0.76% <sup>a</sup> | 0.92%  | 0.73%           | 0.91%           |  |  |  |
| pH(6.8-7.2)   | 6.9  | NT              | NT      | 6.9                | NT     | 7.0                | 6.9    | 6.9             | 7.0             |  |  |  |
| Esterilidad (sin crecimiento)   | Sin crecimiento                                  | NT              | NT      | NT                 | NT     | Sin crecimiento    | NT     | Sin crecimiento | Sin crecimiento |  |  |  |
| Seguridad General – Ratón y cobayo<br>(Sin muerte, pérdida de peso o respuesta no específica o esperada para el producto) | Cumple   | NT              | NT      | NT                 | NT     | NT                 | NT     | Cumple          | Cumple          |  |  |  |
| Revisión del vial ("Integridad del sello")<br>(Sin fugas)   | NT   | NT              | NT      | NT                 | NT     | Sin fugas          | NT     | Sin fugas       | Sin fugas       |  |  |  |

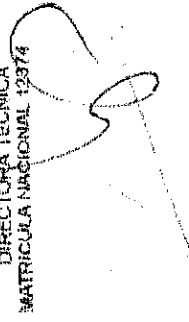
<sup>a</sup> Los resultados de la titulación de infectividad para varicela son promedios geométricos de ocho o más réplicas, excepto cuando se indica otra cosa. Cada réplica se calibra respecto al Lote de estándar de referencia 0610246. <sup>b</sup> El tiempo de reconstitución se determina utilizando el ensayo de restauración. <sup>c</sup> NT : No probado

<sup>d</sup> Esta especificación es aplicable a *Aspovax* y no a *Varivax*. La especificación de potencia requerida para el producto comercial. La especificación ha variado durante el curso de desarrollo del producto y se refleja en los protocolos de estabilidad individuales. UFP es la abreviatura de "unidades formadoras de placas". <sup>e</sup> Sin resultado, se obtuvieron menos de cuatro réplicas válidas. <sup>f</sup> El resultado es el promedio geométrico de cuatro réplicas válidas.

<sup>g</sup> La ensayo de humedad se llevó a cabo utilizando dos diferentes tituladores Coulométricos, ambos se listan bajo el mismo procedimiento de control (CP 9110.695). Ambos resultados se listan para cada punto temporal.

<sup>h</sup> La ensayo no se realizó debido a un error en el procedimiento de la prueba. <sup>i</sup> El resultado es el promedio de 12 réplicas.

DIRECTORA TÉCNICA  
MATRÍCULA NACIONAL 12374



MERCK SHARP & DOHME ARGENTINA INC.  
Dr. SANTIAGO RODRIGUE  
DIRECTOR APODERADO PARA  
ASUNTOS MEDICOS Y REGULATORIOS  
MATR. MAC. 51.525

AN.M.A.T.  
FOLIO  
C 7  
MESA DE ENTRADAS



**Tabla 65: Resultados de estabilidad para lote de desarrollo clínico 0500823 de 1998, almacenado a -15° C (sin escarcha)**

| Ensayo (Especificación)   | Resultados en los meses a -15° C (sin escarcha) <sup>a</sup> |                 |         |        |        |                    |        |                 |                 |                 |
|---|--|-----------------|---------|--------|--------|--------------------|--------|-----------------|-----------------|-----------------|
|   | Resultado inicial  | 1               | 3       | 6      | 9      | 12                 | 18     | 24              | 30              |                 |
| Apariencia y Color<br>(Pelfe blanca, compacta y cristalina)   | Cumple   | Cumple          | Cumple  | Cumple | Cumple | Cumple             | Cumple | Cumple          | Cumple          | Cumple          |
| Tiempo de Reconstitución <sup>b</sup><br>(≤ 120 s)  | 10 s   | 15 s            | 10 s    | 5 s    | 15 s   | 10 s               | 30 s   | 25 s            | 25 s            | 25 s            |
| Titulación de infectividad de varicela <sup>c</sup><br>(≥ 2700 UFP/mL)  | 116,000  | 121,000         | 119,000 | 74,300 | 71,700 | 80,000             | 93,100 | 102,000         | 50,300          | 50,300          |
| Humedad<br>(≤ 2.0%)   | 1.09%  | NT <sup>d</sup> | NT      | 0.96%  | NT     | 0.79% <sup>e</sup> | 0.83%  | 0.79%           | 0.80%           | 0.80%           |
| pH (6.8-7.2)  | 7.0  | NT              | NT      | 6.9    | NT     | 7.0                | 6.9    | 6.9             | 7.0             | 7.0             |
| Esterilidad<br>(sin crecimiento)  | Sin crecimiento  | NT              | NT      | NT     | NT     | Sin crecimiento    | NT     | Sin crecimiento | Sin crecimiento | Sin crecimiento |
| Seguridad General - Ratón y cobayo<br>(Sin muerte, pérdida de peso o respuesta no específica o esperada para el producto) | Cumple   | NT              | NT      | NT     | NT     | NT                 | NT     | Cumple          | Cumple          | Cumple          |
| Revisión del vial ("Integridad del sello")<br>(Sin fugas)   | NT   | NT              | NT      | NT     | NT     | Sin fugas          | NT     | Sin fugas       | NT              | NT              |

<sup>a</sup> Los resultados de la titulación de infectividad para varicela son promedios geométricos de ocho o más réplicas, excepto cuando se indica otra cosa. Cada réplica se calibra respecto al Lote de estándar de referencia 0610246.

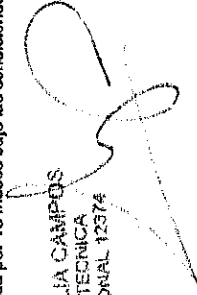
<sup>b</sup> El tiempo de reconstitución se determina utilizando el ensayo de restauración.

<sup>c</sup> Esta especificación es aplicable al estudio en cuestión y no refleja la especificación de potencia requerida para el producto comercial. La especificación ha variado durante el curso de desarrollo del producto y se refleja en los protocolos de estabilidad en los meses UFP. La abreviatura de "utilidades formadoras de placas".

<sup>d</sup> NT : No probado

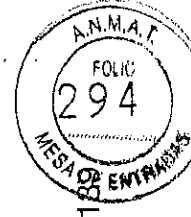
<sup>e</sup> El resultado se obtuvo de una muestra almacenada por 13 meses bajo las condiciones de almacenamiento. No se obtuvo resultado a los 12 meses debido a un error de laboratorio.

FAMILIA MARIA CECILIA CAMPOS  
DIRECTORA TÉCNICA  
MATRICULA NACIONAL 12374



MERCK SHARP & DOHME ARGENTINA INC.

Dr. SANTIAGO RODRÍGUEZ  
DIRECTOR APODERADO PARA  
ASUNTOS MÉDICOS Y REGULATORIOS  
MAT. NAC. 51.525





**Tabla 66: Resultados de estabilidad para el lote de desarrollo clínico 0500824 de 1998, almacenado a -15° C (sin escarcha)**

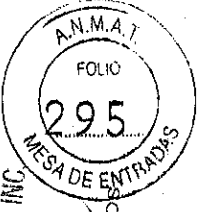
| Ensayo Especificación)   | Resultados en los meses a -15°C (sin escarcha) <sup>a</sup> |                 |         |        |        |                    |        |                 |                 |  |
|--|---|-----------------|---------|--------|--------|--------------------|--------|-----------------|-----------------|--|
|  | Resultado inicial   | 1               | 3       | 6      | 9      | 12                 | 18     | 24              | 30              |  |
| <b>Apariencia y Color</b><br>(Pellet blanca, compacta y cristalina)  | Cumple  | Cumple          | Cumple  | Cumple | Cumple | Cumple             | Cumple | Cumple          | Cumple          |  |
| Tiempo de Reconstitución <sup>b</sup> (≤ 120 s)  | 10 s  | 15 s            | 10 s    | 5 s    | 10 s   | 10 s               | 30 s   | 20 s            | 25 s            |  |
| Titulación de infectividad de varicela (≥ 2700 UFP/mL)   | 111,000   | 99,200          | 105,000 | 57,100 | 55,300 | 59,100             | 78,800 | 75,400          | 41,000          |  |
| Humedad (≤ 2.0%)   | 1.30%   | NT <sup>c</sup> | NT      | 0.76%  | NT     | 0.70% <sup>e</sup> | 0.70%  | 0.81%           | 0.88%           |  |
| pH (6.8-7.2)   | 6.9   | NT              | NT      | 6.9    | NT     | 6.9                | 6.9    | 6.9             | 6.9             |  |
| <b>Esterilidad (sin crecimiento)</b>   | Sin crecimiento   | NT              | NT      | NT     | NT     | Sin crecimiento    | NT     | Sin crecimiento | Sin crecimiento |  |
| <b>Seguridad General – Ratón y cobayo</b><br>(Sin muerte, pérdida de peso o respuesta no específica o esperada para el producto) | Cumple  | NT              | NT      | NT     | NT     | NT                 | NT     | Cumple          | Cumple          |  |
| <b>Revisión del vial ("Integridad del sello") (Sin fugas)</b>  | NT  | NT              | NT      | NT     | NT     | Sin fugas          | NT     | Sin fugas       | NT              |  |

<sup>a</sup> Los resultados de la titulación de infectividad para varicela son promedios geométricos de ocho o más réplicas, excepto cuando se indica otra cosa. Cada réplica se calibra respecto al Lote de estándar de referencia 0610246. <sup>b</sup> El tiempo de reconstitución se determina utilizando el ensayo de restauración

<sup>c</sup> Esta especificación es aplicable al estudio en cuestión y no refleja la especificación de potencia requerida para el producto comercial. La especificación ha variado durante el curso de desarrollo del producto y se refleja en los protocolos de estabilidad. <sup>d</sup> El resultado se obtuvo de una muestra almacenada por 13 meses bajo las condiciones de almacenamiento. No se obtuvo resultado a los 12 meses debido a un error de laboratorio. <sup>e</sup> NT : No probado

MERCK SHARP & DOHME ARGENTINA INC. Unidades formadoras de placas.

FANTI MARIA CECILIA CAMPOS  
DIRECTORA TÉCNICA  
MATRICULA NACIONAL 12374



MERCK SHARP & DOHME ARGENTINA INC.  
DR. SANTIAGO RODRIGUE  
DIRECTOR APODERADO PARA  
ASUNTOS MEDICOS Y REGULATORIOS  
MAT. NAC. 51525

